

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-032059

(43)Date of publication of application : 01.02.1990

(51)Int.CI.

C07D231/56
A61K 31/415
C07D401/06
C07D405/06

(21)Application number : 63-178762

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 18.07.1988

(72)Inventor : SUGAYA TORU
MATSUKUMA MASAO
AKINAGA SHIRO
MORIMOTO MAKOTO

(54) INDAZOLE DERIVATIVE

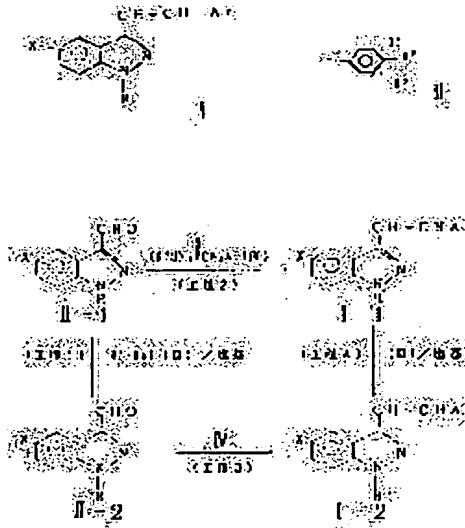
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I [R is H, lower alkyl, etc.; Ar is group of formula II (Q1-Q3 are H, halogen, lower alkyl, etc.), etc.; X is H, lower alkyl, halogen, etc.] and its salt.

EXAMPLE: 1-(2-Dimethylaminoethyl)-3-(2-phenylethenyl)-1H-indazole.

USE: A drug expected to be useful as an antitumor agent. It has excellent cytotoxic activity.

PREPARATION: The objective compound of formula I-2 can be produced according to the reaction formula by reacting a compound of formula II-1 with 1-5 equivalent of a compound of formula III and its acid addition salt in the presence of equivalent or excess base (e.g., NaH or Na₂CO₃) in an inert solvent (e.g., DMF, DMSO or THF) usually at room temperature - 70° C and reacting the resultant compound of formula II-2 with a compound of formula IV in the presence of equivalent amount of a base.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision]

[of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報 (A) 平2-32059

⑤Int.Cl. 識別記号 斎内整理番号 ⑥公開 平成2年(1990)2月1日
C 07 D 231/58 6529-4C
A 61 K 31/415 ADU 7475-4C
C 07 D 401/08 231 6742-4C
405/08 231 6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全18頁)

④発明の名称 インダゾール誘導体

◎特 項 昭63-178762

◎出題 昭63(1988)7月18日

②發明者菅谷亨 静岡県駿東郡長泉町下土狩350-1

◎ 著者 松隈 征夫 東京都練馬区大泉町 5-29-12

◎著者　秋永士朗　静岡県駿東郡長泉町下土狩1188

著者 森本 真 静岡県駿東郡長泉町下土狩203-

◎出願人 協和醸酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番

中華人民共和國農業部 訂立於一九八六年二月二日

明　朝　書

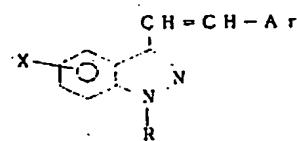
およびこれは前記と同様である》およびトリチルからなる盤から選ばれる基を交わし、

1. 発明の名称

インダゾール誘導体

2. 特許請求の範囲

三



(式中、Rは、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-(CH_2)_n$ 、 $NR' R''$ （式中、R'およびR''は、同一または異なる水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルカノイルおよび映接する空素原子と共に複素環を形成する基からなる）から選ばれ、nは1～6の整数を表す）。

$-(CH_2)_nN(CH_3)_mNR^1R^2$ (式中、 R^1 は、水素、低級アルキルおよび低級アルカノイルからなる群から選ばれ、 m は1~6の整数を表わし、 R^1 、 R^2 は

Arlは、 $\text{Ar}^1-\text{O}-\text{Ar}^2$ [式中、 Ar^1 、 O および Ar^2 は、

Arは、 O^1 、 O^2 、 O^3 (式中、 O^1 、 O^2 および O^3 は、

それぞれ同一または異なって、水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシル、ニトロ、ニトロソ、カルボキシル、低級アルコキシカルボニル、 $-NR_1^{\circ}R_2^{\circ}$ （式中、 R_1° および R_2° は、前記R $_1$ およびR $_2$ の定義と同様である）、

-O(CH₂)_nNR'¹R''² (式中、R'は前記nの定義と同様であり、R'¹およびR''²は前記と同様である)およびO(CH₂)_nO'およびO²のオルト位の任意の2つが一

式中、R¹およびR²は、
 結になって

 同一または異なって水素、低級アルキルおよび一
 結になって炭素数4～5のアルキレンからなる群
 から選ばれる)からなる群から選ばれる]、ピリ
 ジルおよび

 (式中、Tは水素、低

級アルキルおよび低級アルコキシルからなる群から選ばれる)からなる群から選ばれる基を表わし、Yは水素、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシル、ニトロ、ニトロソ、 $-NR^1R^2$ (式中、R¹およびR²は前記R¹およびR²の定義と同様である)および $-O(CH_2)_nNR^1R^2$ (式中、nは前記nの定義と同様であり、R¹およびR²は前記と同様である)からなる群から選ばれる基を表わす)で表わされるインダゾール誘導体およびその薬理上許容される塩。

3.発明の詳細な説明

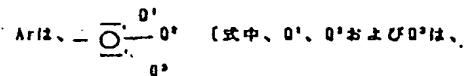
産業上の利用分野

本発明は、抗細胞活性を有する新規インダゾール誘導体に関するもの。

従来の技術

インダゾールの3位がビニレン ($-CH=CH-$) を介してカルボキシル、アセチル、ベンゾイル等である化合物がKhim. Geterosikl. Soedin., 7, 957(1978) [ケミカル・アブストラクト(C.A.)89,

ら選ばれ、mは1~6の整数を表し、R¹、R²およびR³は前記と同様である)およびトリチルからなる群から選ばれる基を表わし、



それぞれ同一または異なる、水素、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシル、低級アルコキシル、ニトロ、ニトロソ、カルボキシル、低級アルコキカルボニル、 $-NR^1R^2$ (式中、R¹およびR²は、前記R¹およびR²の定義と同様である)。

$-O(CH_2)_nNR^1R^2$ (式中、nは前記nの定義と同様であり、R¹およびR²は前記と同様である)および O° 、 $O^{\circ\circ}$ および $O^{\circ\circ\circ}$ のオルト位の任意の2つが一



同一または異なる、水素、低級アルキルおよび一緒にになって複数個4~5のアルキレンからなる群から選ばれる)からなる群から選ばれる]、ピリジルおよび

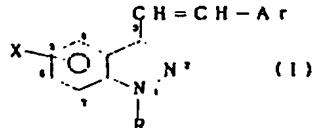
1634934(1978)]に開示されている。

発明が解決しようとする課題

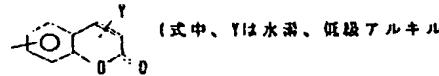
本発明は、本発明にかかる化合物が抗細胞活性を有するという新しい知見のもとに、新規インダゾール誘導体を提供することにある。

課題を解決するための手段

本発明は式(1)



(式中、Rは、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、 $-(CH_2)_nNR^1R^2$ (式中、R¹およびR²は、同一または異なる、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルカノイルおよび隣接する窒素原子と共に複素環を形成する基からなる群から選ばれ、nは1~6の整数を表す)、 $-(CH_2)_nN(CH_2)_nNR^1R^2$ (式中、R³は、水素、低級アルキルおよび低級アルカノイルからなる群か



および低級アルコキシルからなる群から選ばれる)からなる群から選ばれる基を表わし、Yは水素、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシル、ニトロ、ニトロソ、 $-NR^1R^2$ (式中、R¹およびR²は前記R¹およびR²の定義と同様である)および $-O(CH_2)_nNR^1R^2$ (式中、nは前記nの定義と同様であり、R¹およびR²は前記と同様である)からなる群から選ばれる基を表わす)

で表されるインダゾール誘導体 (以下、化合物(1)という。他の式番号の化合物についても同様である)およびその薬理上許容される塩に関するもの。

式(1)の各基の定義における低級アルキルとは、炭素数1~6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-ブロビル、i-ブロビル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-

一ブチル、ベンチルおよびヘキシル等を包含し、置換低級アルキルにおける置換基とはヒドロキシルおよびハロゲンがあげられる。

低級アルカノイルは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状のアルカノイル基、例えばホルミル、アセチル、n-ブロピオニル、t-ブロピオニル、n-ブチリル、t-ブチリル、t-ブチリル、n-ペンタノイル等およびトリフルオロアセチル等を包含する。

低級アルコキシルおよび低級アルコキシカルボニルにおけるアルコキシルは炭素数1～6の直鎖もしくは分岐状の例えばメトキシ、エトキシ、n-ブロボキシ、t-ブロボキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ブトキシおよびn-ヘキシルオキシ等を包含する。

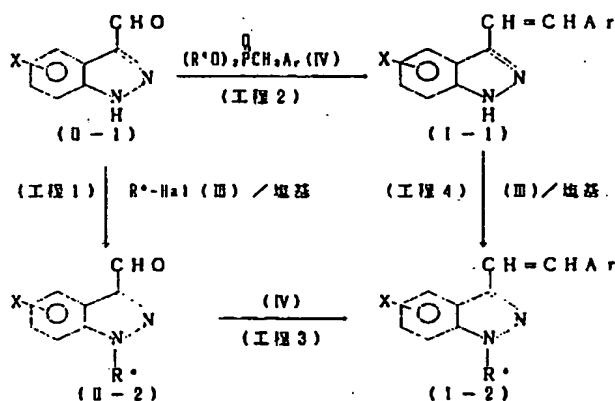
また、ハロゲンはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素の各原子が包含され、隣接する窒素原子と共に形成される複素環としては、5～7員環の脂環式複素環、例えばピロリジン、ピペリジン、N-置換もしくは非置換のピペラジン、モルホリン、

チオモルホリンおよびN-置換もしくは非置換のホモピペラジン等が包含され、置換基としては前記したと同様の低級アルキルまたは低級アルカノイルがあげられる。

化合物(I)の適理上許容される塩は、適理上許容される酸性加塩が包含され、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩あるいはショウ酸塩、酢酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられる。

以下、化合物(I)の製造法を説明する。しかし、化合物(I)の製造法はそれらに限定されるものではない。

化合物(I)において、Rが水素の化合物(I-1)および水素以外の基である化合物(I-2)は、次の反応工程に従い製造することができる。



(式中、R¹は前記したRの定義で水素以外の基を表わし、Halはハロゲンを、R²は低級アルキルまたはベンジルをそれぞれ表わし、Ar、I¹およびR³は前記と同様である)

ここで、R¹で表わされるハロゲンは塩素、臭素およびヨウ素が、R²で表わされる低級アルキルはメチル、エチルおよびn-ブロピル等がそれぞれ例示される。

化合物(I-2)は、公知の方法【例えば、J. Am. Chem. Soc., 74, 2009(1952); C.A., 87, 184511L(1977)等】あるいはそれに準じて合成される化合物(I-1)と1～5当量の化合物(III)もしくはその酸性加塩(前記したと同様の塩が例示される:以下の記載においても同様である)とを当量～過剰の塩基の存在下、不活性な溶媒中、通常室温～70℃で、1～10時間反応することにより得ることができる。適当な塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酸化鉄等の無機塩基、あるいはソジウムメトキシド、ソジウムエトキシド、ボタシウムt-ブトキシド、トリエチルアミン、ビリジン等の有機塩基が、適当な不活性溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ナトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロルメタンあるいはメタノール、エタノール、t-ブロバノール、t-ブタノール等の低級アルコール類がそれぞれ用いられる(工程1)。

化合物(I-1)または(I-2)は、それぞ

特開平2-32059(4)

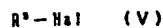
れ対応する化合物(I-1)または(I-2)から得ることができる。反応は、化合物(I-1)または(I-2)と公知の方法〔例えば、J.Org.Chem., 26, 5243(1961)等〕あるいはそれに準じて合成される化合物(IV)1~2当量とを、化合物(IV)と当量の塩基の存在下、不活性な溶媒中、通常冷却~室温、好ましくは-40~25°Cで行い、0.5~10時間で終了する。適当な塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ソジウムメトキシド、ソジウムエトキシド、ボタシウムヒブロキシド、カーブチルリチウム、カーブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が、適当な不活性塩基としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、1-ブロバノール、1-ブタノール等がそれぞれ使用される(工程2および3)。

また、化合物(I-2)は、化合物(I-1)と化合物(III)より、工程1と同様の方法に準じて製造することもできる(工程4)。

~10時間で終了する。溶媒として用いられる低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、1-ブロバノール、エチレングリコール等があげられる。

また別の方法として化合物(I-a)は、化合物(I-b)を低級アルコール/塩基中で、1~3倍量の鉄粉の存在下に、室温~90°Cで5分~2時間反応することにより得ることができる。使用される塩基は、2~12規定で化合物(I-b)の4~20倍量用いられる。低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、1-ブロバノール等が使用できる。

Qおよび/またはXが、-NH₂または-X(R¹)、〔式中、R¹は式(I)で定義した低級アルキルまたは低級アルカノイルと同様である〕である化合物(I-c)は、対応するアミノ体(I-a)もしくはその酸付加物と1~10当量の次式で示される化合物(V)



(式中、R¹およびHalは前記と同様である)とを、

これらの製造方法により得られる化合物(I)において、定義した基が実施方法の条件下に変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機化学で常用される手段、例えば官能基の保護、脱保護〔例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. Green著、John Wiley & Sons Inc. (1981)〕等に付すことにより容易に実施することができる。

また、ここに得られる化合物(I)の中には、これらを合成中間体として、さらに新規な化合物(I)を得ることもできる。

例えば、式(I)の定義において、R¹およびR²の中で少くとも1つ(以下、総称してQといふことがある)および/またはXがアミノ(-NH₂)である化合物(I-a)は、対応する基がニトロである化合物(I-b)を還元することによっても得ることができる。

反応は、化合物(I-b)を低級アルコール中、5~15%のパラジウム/炭素および4~20当量のヒドライジン水和物の存在下、室温~90°Cで通常1

~10時間で終了する。溶媒として用いられる低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、n-ブロバノール、1-ブロバノール、エチレングリコール等があげられる。

Qおよび/またはXが、-D(CH₂)_nNR¹R²〔式中、R¹、R²およびnは前記と同様である〕である化合物(I-d)は、対応する基がヒドロキシルである化合物(I-e)と1~2当量の次式で示される化合物(VI)もしくはその酸付加物



(式中、R¹、R²、Halおよびnは前記と同様である)とを、当量~過剰の塩基の存在下に不活性溶媒中、室温~70°Cで0.5~10時間反応することにより得ることもできる。塩基としては、水素化ナトリウム、カーブチルリチウム、カーブチルリチウム、1-ブロチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸

特開平2-32059(5)

ナトリウム等が用いられ、不活性ガスとしては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロルメタン、エーテル等が用いられる。

α がカルボキシルである化合物(I')は、対応する基が低級アルコキシカルボニルである化合物(Ig)を加水分解することによって得ることもできる。反応は、化合物(Ig)を1~10段定の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液中、あるいはこれらアルカリ水溶液とメタノールまたはエタノールとの混合溶媒中、通常室温~70℃で行なわれ、0.5~10時間で終了する。

上述した製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば沪過、抽出、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物(I)の塩を取得したいときは、化合物(I)が塩の形で得られる場合にはそのまま精製

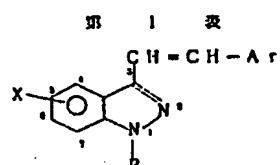
すればよく、また遊離の形で得られる場合には通常の方法により塩を形成させねばよい。

また、化合物(I)およびその説明上許容される塩は、水あるいは各種溶媒の付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明に包含される。

以上の製造法によって得られる化合物(I)においては、ビニレン基($-\text{CH}=\text{CH}-$)に因してE体とZ体の幾何異性体が存在し、上記の製造法においては通常それらの混合物を与える場合が多い。それらの混合物は、有機合成化学において通常行われる方法、例えば、各種クロマトグラフィー、再結晶等により分離可能である場合もある。

なお本発明は、化合物(I)において、上記のE/Z異性体に限らず、すべての可能な立体異性体およびそれらの混合物も包含される。

各製造法によって得られる化合物(I)の具体例を第1表に示す。



化合物番号 (実施例)	R	X	A r
1	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
2	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
3	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
4	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
5	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
6	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
7	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
8	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	

9	CH_3	H	
10	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
11	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
12	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
13	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
14	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
15	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
16	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
17	$(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$	H	
18	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	H	
19	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	H	

特開平2-32059 (6)

20	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H		28	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
21	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H		29	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
22	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H		30	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
23	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H		31	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
24	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H		32	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	5-Br	
25	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H		33	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	S-CH ₃	
26	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H		34	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	S-NO ₂	
27	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H		35	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	5-Br	
36	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	S-CH ₃		45	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	S-NH ₂	
37	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	S-NO ₂		46	CH ₃	S-NH ₂	
38	$\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NCH}_2\text{CH}_2$	S-CH ₃		47	CH ₃	H	
39	$\text{O}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{NCH}_2\text{CH}_2$	S-NO ₂		48	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
40	HOCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂	H		49	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
41	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$	H		50	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
42	CH ₃	H		51	CH ₃	H	
43	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C}$	H		52	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
44	HOCH ₂ CH ₂	H		53	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$	H	
45				54	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	

特開平2-32059(7)

55	<chem>c1ccccc1N(C)C(=O)O</chem>	H	<chem>Oc1ccc(O)c(OCC(=O)O)c1</chem>
56	<chem>c1ccccc1N(C)C(=O)O</chem>	H	<chem>Oc1ccc(O)c(OCC(=O)O)c1</chem>
57	<chem>(CH2)2NCH2CH3</chem>	H	<chem>Oc1ccc(O)c(OCC(=O)N(CC)CC)cc1</chem>
58	<chem>(CH2)2NCH2CH3</chem>	H	<chem>Oc1ccc(OCC(=O)N(CC)CC)cc1</chem>
59	<chem>CN</chem>	H	<chem>Oc1ccc(OCC(=O)N(CC)CC)cc1</chem>
60	<chem>(CH2)2NCH2CH3</chem>	H	<chem>Oc1ccc(OCC(=O)O)cc1</chem>
61	<chem>(CH2)2NCH2CH3</chem>	S-NiCCH ₃	<chem>O=C1OC(=O)c2ccccc2C1N(C)C(=O)O</chem>
62	H	H	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>
63	H	H	<chem>Oc1ccc(OCC(=O)N(CC)CC)cc1</chem>
64	<chem>(CH2)2NCH2CH3</chem>	H	<chem>Oc1ccc(O)cc1</chem>

ダーより 550 nm の吸光度を測定した。無処理細胞と既知濃度の検体で処理した細胞の吸光度を比較することにより細胞の増殖を 50% 阻害する検体濃度 (IC_{50}) を算出した。その結果を第 2 表に示す。

(2) HeLaS₂ 細胞

96穴マイクロタイープレートの各穴に NEM 培地（日本製薬製）および 2 mM グルタミンからなる培地で 3×10^4 個/ml に調整した HeLaS₂ 細胞を 0.1 ml ずつ分注した。以下、前記 MCF 7 細胞の場合と同様にして IC_{50} を算出した。その結果を第 2 表に示す。

第 2 表

化合物番号	IC_{50} (μg/ml)	
	MCF 7	HeLaS ₂
3	> 1	6.2
4	> 1	0.59
5	> 1.0	5.3
6	> 1.0	4.6
8	1.2	1.7

次に、化合物 (1) の癌細胞に対する抗細胞活性について試験例で示す。

試験例

(1) MCF 7 細胞

96穴マイクロタイープレートの各穴に、 RPMI-1640 培地 (Gibco 社製)、10% 牛胎児血清、10 μg/ml インシクリンおよび 10^{-6} M エストラジオールからなる培地（以下、培地 A という）で 4.5×10^4 個/ml に調整した MCF 7 細胞を 0.1 ml ずつ分注した。該プレートを脱脂ガスインキュベータ内で 37°C、20 時間培養後、これに培地 A により適宜希釈した検体（試験化合物）を 0.05 ml ずつ加え、脱脂ガスインキュベータ内で 37°C、72 時間培養した。培養上清を除去後、残液に培地 A および 0.02% ニュートラルレッドからなる培地を 0.1 ml ずつ加え、37°C で 1 時間脱脂ガスインキュベータ内で培養し、細胞を染色した。培養上清を除去後、残液を生理食塩水で 1 回洗浄した。ついで 0.001 N 規定塩酸 / 30% エタノールで色素を抽出後、マイクロプレートリー

化合物番号	IC_{50} (μg/ml)	
	MCF 7	HeLaS ₂
9	1.8	1.6
11	> 1.0	7.1
14	> 1.0	6.7
15	7.3	6.1
16	—	8.1
17	7.5	9.0
18	5.4	2.3
19	2.3	0.53
20	6.2	5.3
21	8.8	5.4
22	4.1	1.2
23	4.6	1.7
24	> 1.0	5.3
27	> 1.0	3.5
28	8.6	5.5
29	3.1	0.67
30	4.6	> 1.0
31	5.6	5.1

特開平2-32059(8)

化合物番号	IC ₅₀ (μg/ml)	
	MCF 7	HeLaS ₃
32	1.2	0.58
33	1.1	0.74
34	5.2	1.0
35	0.38	0.84
36	1.7	0.35
37	1.9	1.4
38	2.3	> 1.0
39	1.8	0.42
40	3.0	5.4
41	8.2	5.9
42	9.2	9.6
47	9.2	8.1
51	6.7	3.7
52	> 1.0	8
53	9.2	> 1.0
54	> 1.0	6.1
55	3.8	2.2
56	8.9	6.6

化合物番号	IC ₅₀ (μg/ml)	
	MCF 7	HeLaS ₃
57	1.0	> 1.0
58	1.0	1.0
59	> 1.0	8.1
62	5.4	1.8
63	> 1.0	1.3
64	5.4	> 1.0

* : 実施

第2表に見られるように、化合物(1)は優れた抗細胞活性を示し、抗腫瘍剤としての用途が期待される。

以下に実施例を、また得られた化合物の物理化学的性質を第4-1表および第4-2表に示す。なお、実施例番号は化合物番号に対応している。

実施例1.

1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチニル]-1H-インダゾール
3-ホルミル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール 1.60 g とベンジル亜

リン酸ジエチルエスチル 1.85 g をジメチルホルムアミド 3.0 ml に溶解し、搅拌しながら水素化ナトリウム (6.0% 油状物) 0.34 g を少量ずつ加え更に 1.5 時間室温で搅拌した。反応終了後、少量の飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、反応液を減圧下に濃縮した。得られた油状物に水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール (30:1 v/v) を溶出浴媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 1.56 g (72.7%) を得た。これを酢酸エチル 1.60 ml に溶かし 1.15 溶定の塩化水素-エーテル溶液 7.5 ml を加え塩析させた。

実施例1と同様の方法で得られる化合物およびその收率を第3-1表に示す。

実施例	化合物名	收率 (%)
2	3-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	72.5
3	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(4-ニトロフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	55.3
4	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(4-ニトロソフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	65.9
5	3-[2-(4-クロロフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	84.1
6	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(2,2-ジメチル-1,3-ベンゾジオキソラ-5-イル)エチニル]-1H-インダゾール	84.5
7	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(2-ニトロフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	85.4
8	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	75.1
9	3-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]-1-メチル-1H-インダゾール	58.7
10	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(3-ビリジル)エチニル]-1H-インダゾール	61.0

11	3-[2-(4-メトキシカルボニルフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	69.7
12	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(2-ビリジル)エチニル]-1H-インダゾール	65.3
13	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(4-ビリジル)エチニル]-1H-インダゾール	68.1
14	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(2-ジメチルアミノフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	74.2
15	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)エチニル]-1H-インダゾール	34.8
16	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-1H-インダゾール	69.6
17	3-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	81.1
18	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ビロラジノエチル)-1H-インダゾール	83.2
19	1-(2-モルホリノエチル)-3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	83.7

20	3-[2-(2,5-ジメトキシカルボニルフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	35.0
21	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(3-ジメチルアミノプロピル)-1H-インダゾール	79.5
22	1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	80.4
23	3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-6-イル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	72.8
24	3-[2-(2-メトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	89.3
25	3-[2-(3-メトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	88.3
26	1-(2-ジエチルアミノエチル)-3-[2-(2-ビリジル)エチニル]-1H-インダゾール	82.7
27	3-[2-(3,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	84.6
28	3-[2-(2,3-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	77.4

29	3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	31.3
30	3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-8-イル)エチニル]-1-(2-モルホリノエチル)-1H-インダゾール	26.4
31	3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-5-イル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	73.4
32	5-ブロモ-3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	92.3
33	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-5-メチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	89.8
34	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-5-ニトロ-1H-インダゾール	15.6
35	5-ブロモ-3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	81.1
36	3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-5-メチル-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	75.5

37	3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-5-ニトロ-1H-インダゾール	70.4
38	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-5-メチル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-インダゾール	92.1
39	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-モルホリノエチル)-5-ニトロ-1H-インダゾール	57.0
40	1-(2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エチル)-3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	75.6
41	3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1-(2-(2-ジメチルアミノエチル)エチル)-1H-インダゾール	59.3
42	1-メチル-3-[2-(4-ビリジル)エチニル]-1H-インダゾール	89.2
43	3-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]-1-トロ-1H-インダゾール	70.3
44	1-(2-ヒドロキシエチル)-3-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	87.6

第3-2表

実施例4.5.

5-アミノ-3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール
化合物37 0.70 g と10%パラジウム/炭素 0.045 g をエタノール15mlに懸濁させ50℃でヒドライシン水和物0.45mlを加えた。さらに70℃まで加熱し3時間搅拌した後、熱時不溶物を沪別した。冷却後析出した沈殿を沪取し、さらにクロロホルム-メタノール(9:1 V/V)を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物0.54g(82.8%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例4.5と同様の方法で得られる化合物およびその收率を第3-2表に示す。

実施例	化 合 物 名	收率(%)
46	5-アミノ-3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-1-メチル-1H-インダゾール	61.8
47	3-[2-(4-アミノフェニル)エチニル]-1-メチル-1H-インダゾール	87.7

実施例4.8.

3-[2-(4-アミノフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール
化合物3 1.22 g と鉄粉1.22 g をエタノール2.0mlに懸濁させ攪拌しながら、4規定塩酸6mlを加えた。この溶液を80℃で15分搅拌し、冷却後1.0規定水酸化ナトリウム6mlおよびリクロルメタン5.0mlを加え不溶物を沪別した後、水を加えて抽出した。リクロルメタン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール(15:1 V/V)を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.83g

(74.7%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例4.9.

3-[2-(2-アミノフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール

実施例4.8と同様の方法により收率51.8%で標記化合物を得た。

実施例5.0.

3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール

エタンオール0.29mlのジメチルホルムアミド7mlの溶液に水素化ナトリウム(60%油状物)0.18gを加え5分間攪拌した。そこへ化合物2 0.50gのジメチルホルムアミド8ml溶液を加え100℃で7.5時間搅拌した。反応後、少量の熱和硫酸ナトリウム水溶液を加え減圧下に濃縮した。得られた油状物に水を加えクロロホルムで抽出、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール(15:1 V/V)を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.34g(77.3%)を得た。これを常法により塩酸塩にした。

実施例5.1.

3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-1-メチル-1H-インダゾール

実施例5.0と同様の方法により收率80.5%で標記化合物を得た。

実施例5.2.

3-[2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール

化合物6 0.50 g をナトラヒドロフラン5ml、水2.0mlおよび溶媒4.5mlの溶液に溶解し、50℃で2.5時間搅拌した。反応液は水に注入し、2規定水酸化ナトリウムでpH9に調整し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層は塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、

ついで減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-メタノール(9:1 V/V)を溶出浴媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.31g(69.6%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例5-3.

3-[2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール
エタンオール1.27mlのジメチルホルムアミド2.0ml溶液に水素化ナトリウム(60%油状物)0.68gを加え5分間搅拌した。そこへ化合物81.00gのジメチルホルムアミド7ml溶液を加え100℃で9.5時間搅拌した。反応後、少量の塩酸化アンモニウム水溶液を加えた後、減圧濃縮した。得られた油状物に水を加えクロロホルムで抽出し、塩酸化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ついで減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-メタノール(9:1 V/V)を溶出浴媒としてシリカゲルカラムクロマト

alに懸濁させ搅拌しながら水素化ナトリウム(60%油状物)0.098gを加え、70℃で7時間搅拌した後沪過した。沪液は減圧下に濃縮し、得られた油状物に水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をクロロホルム-メタノール(8:1 V/V)を溶出浴媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.16g(43.2%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例5-7と同様の方法により得られる化合物およびその収率を第3-4表に示す。

第3-4表

実施例	化 合 物 名	収率(%)
58	1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-[2-(4-(3-ジメチルアミノ)プロポキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	64.4
59	1-メチル-3-[2-(4-(2-ジメチルアミノ)エキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール	64.9

グラフィーで精製することにより標記化合物0.65g(67.7%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例5-3と同様の方法により得られる化合物およびその収率を第3-3表に示す。

第3-3表

実施例	化 合 物 名	収率(%)
54	3-[2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール	77.0
55	3-[2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)エチニル]-1-(2-メチルホリノエチル)-1H-インダゾール	64.2
58	3-[2-(2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)エチニル]-1-(2-ビロリジノエチル)-1H-インダゾール	64.5

実施例5-7.

3-[2-(4-(2-ジメチルアミノ)エキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール

化合物50 0.30gと2-ジメチルアミノエチルクロリド0.21gとジメチルホルムアミド10

実施例6-0.

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール

化合物11 1.1gをメタノール3.5mlと4規定水酸化ナトリウム3.5mlの混合溶液に溶解し、50℃で1時間搅拌した。反応液を冷却し、6規定塩酸でpH5.5に調整した後、減圧濃縮した。残渣にメタノールを加え析出する食塩を沪別した後、水を加えて結晶化することにより標記化合物1.04g(63.7%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例6-1.

5-アセチルアミノ-3-[2-(4-エトキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-7-イル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール

化合物45 0.15gをクロロホルム8mlに溶解し、トリエチルアミン0.25mlを加え氷冷下搅拌しながら塩化アセチル0.13mlを加えた後、室温

特開平2-32059(12)

で1.5時間攪拌した。反応後、クロロホルムと水を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH8に調整した。分液したクロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣はクロロホルム-メタノール(9:1V/V)を浴出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.12g(72.2%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例62.

3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール

実施例53と同様にして化合物43 1.22gから3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-1-トリチル-1H-インダゾール0.85g(71.7%)を得た。

上記化合物0.15gにメタノール6mlと溴化鉄0.6mlを加え3.5時間攪拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7.5に調整した。分液したクロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得ら

ル(9:1V/V)を浴出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.15g(53.1%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

実施例64.

3-[2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)エチニル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-インダゾール

化合物8 0.35gをジクロルメタン20mlに溶解し窒素気流下-40℃に冷却した。搅拌しながら1規定の三臭化ホウ素-ヘキサン溶媒8mlを加え、徐々に室温に戻して一夜搅拌した。反応液を氷水に注入し、2規定水酸化ナトリウム水溶液でpH8に調整後、クロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-メタノール(6:1V/V)を浴出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.03g(9.3%)を得た。これを常法により塩酸塩とした。

れた残渣をクロロホルム-メタノール(8:1V/V)を展開溶媒とした薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物0.058g(91.7%)を得た。これをクロロホルム-メタノール-酢酸エチルから再結晶した。

実施例63.

3-[2-(4-(2-ジメチルアミノ)エチキシフェニル)エチニル]-1H-インダゾール

実施例62で得られる3-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチニル]-1-トリチル-1H-インダゾール0.45gから実施例57と同様の方法で3-[2-(4-(2-ジメチルアミノ)エチキシフェニル)エチニル]-1-トリチル-1H-インダゾール0.49g(95.0%)を得た。

上記化合物にメタノール1.8ml、水1.0mlおよび溴化鉄2.2mlを加え室温で一夜搅拌した。反応液にクロロホルムと水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液でpH7.5に調整した。分液したクロロホルム層は無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-メタノ

第4-1表

化合物 番号 (実施例)	融点 (℃)	元素分析(%)		IR (cm⁻¹) (KBr試剤)
		(上段:計算値)	(下段:実測値)	
1	150~ 152	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Cl _{0.5} として C 67.75 H 6.88 N 12.47 67.96 6.75 12.47		3008, 2928, 1613, 1472, 1448, 1416, 1326
2	208~ 211	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Cl _{0.2} として C 60.92 H 6.39 N 10.66 60.82 6.42 10.49		3032, 2928, 1602, 1513, 1480, 1428
3	260~ 261	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Cl _{0.1} として C 61.21 H 5.68 N 15.03 60.92 5.35 14.98		3012, 2925, 1631, 1612, 1591, 1509, 1476, 1335
4	287~ 289	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Cl _{0.1} として C 63.95 H 5.93 N 15.70 64.17 5.97 15.90		3034, 2930, 1636, 1612, 1594, 1477, 1451, 1374, 1327
5	203~ 206	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Cl _{0.1} として C 62.99 H 5.84 N 11.60 62.73 5.78 11.47		3040, 2950, 1639, 1615, 1495, 1480, 1301
6	144~ 145	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Cl _{0.2} として C 80.06 H 6.28 N 9.55 59.98 6.24 9.51		2940, 1814, 1499, 1448, 1377

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試料)
7	206~ 208	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.5H ₂ Oとして C H N 59.78 5.81 14.87 59.61 5.59 14.44	2926, 1634, 1603, 1578, 1520, 1471
8	148~ 150	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·1.5H ₂ Oとして C H N 60.79 7.04 10.13 60.00 6.70 10.11	2918, 1614, 1500, 1463
9	73~74	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Oとして C H N 77.25 6.10 10.60 76.93 5.95 10.44	2925, 1602, 1574, 1510, 1367
10	244~ 247	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ ·3HClとして C H N 53.81 5.77 13.95 53.86 6.04 13.76	3050, 1813, 1565, 1488, 1415, 1354
11	239~ 240	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.2H ₂ Oとして C H N 64.75 6.31 10.79 64.64 6.27 10.67	2940, 1708, 1603, 1479, 1439
12	215~ 217	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ ·2HCl·1.5H ₂ Oとして C H N 55.11 6.42 14.28 55.25 6.30 14.33	1652, 1614, 1508, 1456
13	262~ 264	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ ·2HCl·0.5H ₂ Oとして C H N 57.76 6.19 14.87 57.83 6.07 14.80	1615, 1591, 1539, 1501, 1472, 1454, 1342, 1314

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試料)
14	235~ 238	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.5H ₂ Oとして C H N 60.58 7.02 12.48 60.89 6.92 12.41	3096, 3014, 2816, 1613, 1504, 1492, 1457, 1383
15	152~ 155	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.2H ₂ Oとして C H N 60.81 5.41 9.84 60.50 5.26 9.85	3026, 2950, 1714, 1617, 1569, 1457, 1437,
16	128~ 131	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ として C H N 61.12 5.36 9.72 61.42 5.37 9.76	3050, 2945, 1729, 1607, 1541
17	198~ 200	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.2H ₂ Oとして C H N 62.69 6.79 9.98 62.58 6.75 9.95	2938, 1615, 1581, 1507, 1493, 1456, 1424, 1326
18	171~ 175	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.4H ₂ Oとして C H N 65.59 6.89 9.98 65.72 6.84 9.91	2942, 1805, 1500, 1489, 1470, 1417, 1311
19	203~ 205	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 59.23 6.27 9.01 59.17 6.23 8.90	2940, 1812, 1502, 1479, 1419, 1308
20	188~ 189	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 61.79 6.98 7.44 61.89 6.93 7.57	2972, 1749, 1614, 1471, 1394

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試料)
21	154~ 155	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.9H ₂ Oとして C H N 58.13 6.83 9.24 58.12 6.90 9.23	2938, 1622, 1580, 1495, 1471, 1380
22	119~ 120	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 61.08 6.91 9.29 60.81 6.79 9.12	2940, 1611, 1578, 1499, 1457
23	261~ 264	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·1.4H ₂ Oとして C H N 57.47 5.99 8.38 57.45 5.65 8.39	1710, 1624, 1571, 1470, 1443, 1377, 1328
24	195~ 197	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.4H ₂ Oとして C H N 65.80 6.85 11.54 65.71 6.74 11.52	2940, 1610, 1595, 1494, 1463, 1438, 1368, 1323
25	136~ 138	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.3H ₂ Oとして C H N 66.12 6.83 11.57 66.28 6.91 11.54	2940, 1601, 1583, 1493, 1462, 1435, 1368, 1324
26	173~ 174	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·1.5H ₂ Oとして C H N 57.14 6.85 13.33 57.22 6.67 13.31	1848, 1616, 1538, 1458, 1376, 1315
27	164~ 166	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.3H ₂ Oとして C H N 58.69 6.47 9.78 58.68 6.35 9.72	2950, 1590, 1456, 1428, 1317

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試料)
28	180~ 182	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.2H ₂ Oとして C H N 64.42 6.80 10.73 64.47 6.74 10.68	2942, 1609, 1575, 1475, 1429, 1371, 1325
29	214~ 216	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·1.7H ₂ Oとして C H N 61.25 6.29 8.93 61.12 5.95 8.88	2922, 1692, 1612, 1543, 1458, 1419, 1381
30	265~ 267	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ として C H N 60.24 5.64 8.11 60.25 5.68 7.99	2938, 1714, 1621, 1572, 1472, 1442, 1378
31	213~ 214	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.1H ₂ Oとして C H N 60.28 5.73 8.79 60.29 5.90 8.64	2938, 1702, 1599, 1553, 1480, 1373
32	213~ 215	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.4H ₂ O として C H N 53.21 5.49 8.88 53.28 5.38 8.70	2940, 1608, 1501, 1464, 1419, 1352
33	184~ 186	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·1.5H ₂ Oとして C H N 61.60 7.28 9.80 61.67 6.95 9.77	2938, 1609, 1498, 1457

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試剤)
34	216~ 218	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.5H ₂ Oとして C H N 56.84 5.95 12.62 56.88 5.91 12.61	2950, 1614, 1515, 1505, 1487, 1336
35	234~ 236	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.1H ₂ Oとして C H N 51.74 4.74 7.54 51.79 4.71 7.35	1697, 1614, 1547, 1511, 1465, 1421, 1383
36	237~ 239	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.2H ₂ Oとして C H N 60.78 6.00 6.51 60.89 5.84 6.46	1685, 1614, 1550, 1421, 1381
37	254~ 255	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 55.29 5.03 10.75 55.46 5.27 10.50	1700, 1614, 1547, 1518, 1472, 1420, 1383, 1338
38	177~ 179	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 60.00 6.50 8.75 60.01 6.54 8.67	2948, 1617, 1496, 1431, 1377, 1307
39	258~ 260	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.5H ₂ Oとして C H N 57.08 5.83 11.58 57.22 5.75 11.30	2940, 1614, 1579, 1515, 1486, 1462, 1338

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試剤)
40	189~ 191	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 57.28 6.18 9.54 57.42 6.28 9.53	2930, 1619, 1494, 1430, 1384
41	不明瞭 (吸湿性)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·3HCl·0.6H ₂ Oとして C H N 53.67 6.70 10.89 53.79 6.61 11.01	2930, 1608, 1558, 1499, 1458
42	289~ 292	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.2H ₂ Oとして C H N 65.43 5.27 15.28 65.49 5.05 15.28	1623, 1591, 1500, 1474, 1302
43	185~ 186	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Oとして C H N 85.34 5.13 5.89 85.17 5.78 5.84	1604, 1511, 1486, 1448, 1302
44	119~ 120	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Oとして C H N 70.35 6.21 8.58 70.39 6.33 8.65	2938, 1613, 1585, 1500, 1475, 1438, 1365, 1313
45	264~ 266	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·1.7H ₂ Oとして C H N 55.22 6.06 10.73 55.26 6.09 10.68	1694, 1660, 1511, 1538, 1498, 1418, 1384
46	>300	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.4H ₂ Oとして C H N 62.27 5.18 10.37 62.02 5.42 10.33	1674, 1608, 1546, 1505, 1422, 1382, 1360, 1334

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試剤)
47	236~ 238	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.8H ₂ Oとして C H N 64.02 5.90 14.00 64.08 5.94 13.89	1607, 1510, 1430, 1305
48	257~ 260	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·3H ₂ Oとして C H N 52.56 6.88 12.93 52.62 6.72 12.88	1615, 1513, 1454, 1434, 1375, 1351, 1304
49	233~ 235	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.6H ₂ Oとして C H N 58.49 6.51 14.36 58.28 6.21 14.16	1611, 1488, 1474, 1461, 1316
50	243~ 244	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 60.01 6.00 11.07 59.88 6.02 11.02	1634, 1608, 1585, 1516, 1480, 1447, 1355
51	215~ 217	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ Oとして C H N 76.78 5.64 11.19 76.99 5.55 11.11	1636, 1604, 1583, 1516, 1481, 1442, 1358
52	168~ 172	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.5H ₂ Oとして C H N 56.30 5.97 10.37 56.23 5.77 10.29	1635, 1597, 1517, 1445, 1359
53	145~ 147	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·H ₂ Oとして C H N 61.30 6.69 10.72 61.37 6.55 10.30	1651, 1612, 1504, 1463, 1431, 1353

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr試剤)
54	136~ 137	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·1.2H ₂ Oとして C H N 61.59 6.99 10.26 61.77 6.83 10.11	2928, 1651, 1612, 1504, 1465, 1431, 1354
55	140~ 142	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.3H ₂ Oとして C H N 57.72 6.08 9.18 57.81 6.03 9.11	2930, 1615, 1505, 1431, 1356
56	115~ 118	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.9H ₂ Oとして C H N 63.50 6.77 10.16 63.44 6.49 9.03	2950, 1611, 1503, 1430, 1353
57	239~ 243	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·2H ₂ Oとして C H N 56.67 7.44 11.49 56.67 7.36 11.37	1635, 1603, 1512, 1464, 1301
58	240~ 241	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·H ₂ Oとして C H N 59.62 7.50 11.59 59.68 7.26 11.31	2950, 1603, 1511, 1472, 1319, 1301
59	208~ 210	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HClとして C H N 60.92 6.39 10.68 60.71 6.31 10.59	1635, 1603, 1514, 1481, 1464, 1302
60	258~ 260	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·0.3H ₂ Oとして C H N 63.67 6.04 11.14 63.81 6.19 11.22	1684, 1636, 1605, 1481, 1404, 1374, 1318

表 4 - 2 号

化合物 番号 (実施例)	融点 (°C)	元素分析(%) (上段:計算値) (下段:実測値)	IR (cm⁻¹) (KBr:粒剤)
61	266~ 267	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·HCl·1.4H ₂ O ₂ L ₂ C H N 59.80 6.14 10.73 59.78 5.97 10.78	1664, 1612, 1547, 1496, 1425, 1383, 1368
62	208~ 210	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·0.3H ₂ Oとして C H N 74.55 5.25 11.59 74.64 5.03 11.78	1620, 1606, 1589, 1516, 1480, 1451, 1411, 1378, 1360
63	150~ 153	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.3H ₂ O ₂ L ₂ C H N 59.18 6.17 10.89 59.05 6.18 10.92	1634, 1601, 1513, 1488, 1426, 1365
64	182~ 183	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ ·2HCl·0.5H ₂ O ₂ L ₂ C H N 56.30 5.96 10.37 56.37 5.95 10.27	1615, 1505, 1458, 1384, 1340

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
1	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.86(2H, t, J=7.3Hz), 4.49(2H, t, J=7.3Hz), 7.18~7.29(2H, m), 7.33~7.42(4H, m), 7.43(1H, d, J=10.8Hz), 7.49(1H, d, J=10.8Hz), 7.58(2H, d, J=7.3Hz), 8.01(1H, d, J=8.0Hz)
2	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.85(2H, t, J=7.3Hz), 3.84(3H, s), 4.48(2H, t, J=7.3Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(1H, m), 7.29(1H, d, J=16.8Hz), 7.41(2H, m), 7.45(1H, d, J=10.8Hz), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 8.00(1H, d, J=8.1Hz)
3	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.87(2H, t, J=7.3Hz), 4.52(2H, t, J=7.3Hz), 7.21(1H, m), 7.45(2H, s), 7.49(1H, d, J=10.8Hz), 7.60(1H, d, J=16.8Hz), 7.69(2H, d, J=8.8Hz), 7.80(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(2H, d, J=8.8Hz)
4	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.87(2H, t, J=7.4Hz), 4.52(2H, t, J=7.4Hz), 7.27(1H, m), 7.43(2H, s), 7.51(1H, d, J=10.8Hz), 7.57(1H, d, J=16.8Hz), 7.69(2H, d, J=8.8Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.31(2H, d, J=8.8Hz)
5	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.81(2H, t, J=7.1Hz), 4.61(2H, t, J=7.1Hz), 7.22(1H, m), 7.34(2H, d, J=8.6Hz), 7.38(1H, d, J=18.5Hz), 7.41(2H, m), 7.45(1H, d, J=16.2Hz), 7.50(2H, d, J=8.6Hz), 8.00(1H, d, J=8.2Hz)
6	(CDCl ₃)	1.70(6H, s), 2.33(6H, s), 2.85(2H, t, J=7.3Hz), 4.49(2H, t, J=7.3Hz), 6.97(1H, dd, J=1.7, 8.1Hz), 7.04(1H, d, J=1.7Hz), 7.16(1H, m), 7.17(1H, d, J=17.0

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
6	(CDCl ₃)	Hz), 7.39(1H, d, J=16.8Hz), 7.41(2H, m), 7.98(1H, d, J=8.2Hz)
7	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.86(2H, t, J=7.1Hz), 4.50(2H, t, J=7.1Hz), 7.25(1H, m), 7.40(1H, d, J=16.7Hz), 7.44(2H, m), 7.52(1H, d, J=16.7Hz), 7.63(1H, dd, J=7.5, 7.7Hz), 7.85(1H, dd, J=5.7, 7.7Hz), 7.99(1H, m), 8.02(1H, d, J=5.2Hz), 8.06(1H, d, J=8.2Hz)
8	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.85(2H, t, J=7.3Hz), 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 4.49(2H, t, J=7.3Hz), 6.81(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 7.22(1H, d, J=2.6Hz), 7.24(1H, m), 7.41(2H, m), 7.45(1H, d, J=16.8Hz), 7.80(1H, d, J=16.8Hz), 8.07(1H, d, J=8.2Hz)
9	(CDCl ₃)	3.84(3H, s), 4.07(3H, s), 6.93(2, d, J=8.8Hz), 7.21(1H, m), 7.28(1H, d, J=16.8Hz), 7.40(2H, m), 7.45(1H, d, J=16.5Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 8.00(1H, d, J=8.2Hz)
10	(CDCl ₃)	2.32(6H, s), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 4.50(2H, t, J=7.2Hz), 7.20~7.31(2H, m), 7.41(1H, d, J=17.0Hz), 7.40~7.45(2H, m), 7.49(1H, d, J=16.8Hz), 7.88(1H, d, J=8.7Hz), 7.99(1H, d, J=8.3Hz), 8.49(1H, dd, J=1.7, 4.8Hz)
11	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.87(2H, t, J=7.3Hz), 3.93(3H, s), 4.51(2H, t, J=7.3Hz), 7.23(1H, m), 7.42(2H, m), 7.46(1H, d, J=16.7Hz), 7.55(1H, d, J=16.7Hz), 7.63(2H, d, J=8.4Hz), 8.01(1H, d, J=8.2Hz), 8.05(2H, d, J=8.6Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
12	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 4.52(2H, t, J=7.3Hz), 7.13~7.25(2H, m), 7.38~7.44(2H, m), 7.48(1H, d, J=8.1Hz), 7.55(1H, d, J=16.3Hz), 7.68(1H, dd, J=18, 7.7Hz), 7.91(1H, d, J=16.3Hz), 8.06(1H, d, J=8.2Hz), 8.52(1H, d, J=4.8Hz)
13	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 4.52(2H, t, J=7.3Hz), 7.25(1H, m), 7.38(1H, d, J=16.8Hz), 7.42(2H, dd, J=1.7, 4.8Hz), 7.45(2H, m), 7.63(1H, d, J=18.5Hz), 8.00(1H, d, J=8.1Hz), 8.80(2H, dd, J=1.6, 4.8Hz)
14	(CDCl ₃)	2.32(6H, s), 2.80(6H, s), 2.93(2H, t, J=7.5Hz), 4.48(2H, t, J=7.7Hz), 7.29(1H, d, J=16.9Hz), 7.51(1H, d, J=16.3Hz), 7.80(1H, d, J=7.7Hz), 8.09(1H, d, J=7.7Hz)
15	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.89(2H, t, J=7.3Hz), 4.52(2H, t, J=7.3Hz), 6.45(1H, d, J=9.5Hz), 7.24(1H, m), 7.35(1H, d, J=8.6Hz), 7.41(1H, d, J=16.5Hz), 7.45(2H, m), 7.48(1H, d, J=16.7Hz), 7.53(1H, d, J=9.7Hz), 7.63(1H, d, J=2.0Hz), 7.78(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 7.99(1H, d, J=8.2Hz)
16	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.88(2H, t, J=7.5Hz), 4.52(2H, t, J=7.2Hz), 6.39(1H, d, J=9.5Hz), 7.26(1H, m), 7.40~7.45(2H, m), 7.47(1H, d, J=16.6Hz), 7.48(1H, d, J=8.6Hz), 7.49(1H, d, J=2.4Hz), 7.57(1H, d, J=16.5Hz), 7.68(1H, d, J=9.5Hz), 8.00(1H, d, J=8.1Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
17	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.88(2H, t, J=7.2Hz), 3.88(3H, s), 3.93(6H, s), 4.49(2H, t, J=7.2Hz), 6.82(2H, s), 7.24(1H, m), 7.35(1H, d, J=16.7Hz), 7.41(1H, d, J=16.5Hz), 7.42(2H, m), 8.04(1H, d, J=8.1Hz)
18	(CDCl ₃)	1.79(4H, s), 2.60(4H, m), 3.02(2H, t, J=7.7Hz), 3.82(3H, s), 3.88(3H, s), 4.54(2H, t, J=7.7Hz), 6.81(1H, dd, J=2.7, 8.9Hz), 6.87(1H, d, J=8.6Hz), 7.22(1H, s), 7.23(1H, m), 7.43(2H, s), 7.45(1H, d, J=16.9Hz), 7.80(1H, d, J=16.9Hz), 8.07(1H, d, J=8.1Hz)
19	(CDCl ₃)	2.52(4H, t, J=4.6Hz), 2.90(2H, t, J=7.1Hz), 3.88(4H, t, J=4.6Hz), 3.82(3H, s), 3.88(3H, s), 4.51(2H, t, J=7.1Hz), 8.82(1H, dd, J=2.8, 8.9Hz), 8.87(1H, d, J=8.8Hz), 7.22(1H, d, J=2.7, 8.9Hz), 7.23(1H, m), 7.43(2H, s), 7.45(1H, d, J=16.9Hz), 7.80(1H, d, J=16.9Hz), 8.07(1H, d, J=8.1Hz)
20	(CDCl ₃)	1.38(9H, s), 1.44(9H, s), 2.34(6H, s), 2.89(2H, t, J=7.1Hz), 4.50(2H, t, J=7.1Hz), 6.99(1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.08(1H, d, J=8.8Hz), 7.20(1H, m), 7.38(1H, d, J=16.4Hz), 7.38-7.46(3H, m), 7.47(1H, d, J=16.8Hz), 7.94(1H, d, J=8.2Hz)
21	(CDCl ₃)	2.21(6H, s), 2.13(2H, m), 2.28(2H, t, J=6.6Hz), 3.83(3H, s), 3.83(3H, s), 4.44(2H, t, J=7.0Hz), 6.81(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.86(1H, d, J=8.9Hz), 7.22(1H, m), 7.23(1H, d, J=2.9Hz), 7.44(2H, m), 7.45(1H, d, J=16.9Hz), 7.80(1H, d, J=16.9Hz), 8.07(1H, d, J=8.1Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
22	(CDCl ₃)	1.02(6H, t, J=7.1Hz), 2.60(4H, q, J=7.1Hz), 2.95(2H, t, J=7.1Hz), 3.82(3H, s), 3.88(3H, s), 4.45(2H, t, J=7.1Hz), 6.81(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(1H, m), 7.22(1H, d, J=2.7Hz), 7.42(2H, s), 7.45(1H, d, J=16.9Hz), 7.80(1H, d, J=16.9Hz), 8.07(1H, d, J=18.1Hz)
23	(CDCl ₃)	1.50(3H, t, J=7.0Hz), 2.37(6H, s), 2.98(2H, t, J=6.6Hz), 4.32(2H, q, J=7.0Hz), 4.60(2H, t, J=6.6Hz), 5.91(1H, s), 7.28(1H, dd, J=7.5, 7.7Hz), 7.43(2H, m), 7.55(1H, d, J=16.8Hz), 7.64(1H, d, J=16.7Hz), 7.74(1H, d, J=8.6Hz), 8.07(1H, d, J=2.2Hz), 8.10(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 8.28(1H, d, J=8.2Hz)
24	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.86(2H, t, J=7.2Hz), 3.92(3H, s), 4.50(2H, t, J=7.3Hz), 6.92(1H, d, J=8.0Hz), 6.99(1H, dd, J=7.3, 7.5Hz), 7.17-7.25(2H, m), 7.42(2H, m), 7.45(1H, d, J=16.8Hz), 7.65(1H, dd, J=1.5, 7.7Hz), 7.83(1H, d, J=16.8Hz), 8.08(1H, d, J=8.2Hz)
25	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.86(2H, t, J=7.3Hz), 3.88(3H, s), 4.50(2H, t, J=7.3Hz), 6.84(1H, dd, J=1.5, 2.6, 8.1Hz), 7.13(1H, dd, J=1.6, 2.4Hz), 7.19-7.25(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.1Hz), 7.41(1H, d, J=16.7Hz), 7.42(2H, m), 7.47(1H, d, J=16.7Hz), 8.0(1H, d, J=8.2Hz)
26	(CDCl ₃)	1.01(6H, t, J=7.1Hz), 2.50(4H, q, J=7.1Hz), 2.98(2H, t, J=7.3Hz), 4.48(2H, t, J=7.3Hz), 7.13-7.25(2H, m), 7.42(2H, m), 7.49(1H, d, J=7.8Hz), 7.56(1H, d, J=16.4Hz), 7.68(1H, dd, J=1.83, 7.7Hz), 7.92(1H, d, J=16.3Hz),

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
		8.08(1H, d, J=8.2Hz), 8.63(1H, d, J=4.8Hz)
27	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 3.84(6H, s), 4.51(2H, t, J=7.3Hz), 5.42(1H, t, J=2.4Hz), 6.75(2H, d, J=2.4Hz), 7.23(1H, m), 7.23(1H, d, J=2.9Hz), 7.43(2H, m), 8.02(1H, d, J=8.1Hz)
28	(CDCl ₃)	2.33(6H, s), 2.87(2H, t, J=7.3Hz), 3.89(3H, s), 3.90(3H, s), 4.53(2H, t, J=7.3Hz), 6.86(1H, dd, J=1.3, 8.1Hz), 7.09(1H, t, J=8.1Hz), 7.23(1H, m), 7.31(1H, dd, J=1.3, 8.1Hz), 7.40(2H, m), 7.46(1H, d, J=16.7Hz), 7.80(1H, d, J=16.9Hz), 8.07(1H, d, J=8.2Hz)
29	(CDCl ₃)	1.58(3H, t, J=7.1Hz), 2.36(6H, s), 2.92(2H, t, J=7.3Hz), 4.21(2H, t, J=7.1Hz), 4.55(2H, t, J=7.3Hz), 5.65(1H, s), 7.23(1H, m), 7.43(1H, d, J=16.6Hz), 7.44-7.51(4H, m), 7.55(1H, d, J=16.6Hz), 7.82(1H, d, J=8.3Hz), 8.01(1H, d, J=8.1Hz)
30	(CDCl ₃)	1.60(3H, t, J=7.0Hz), 2.56(4H, s), 2.92(2H, t, J=7.0Hz), 3.70(4H, s), 4.24(2H, q, J=7.0Hz), 4.55(2H, t, J=7.0Hz), 5.69(1H, s), 7.25(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.6Hz), 7.43(1H, d, J=16.5Hz), 7.45(2H, m), 7.52(1H, d, J=16.6Hz), 7.77(1H, dd, J=2.2, 8.6Hz), 8.00(1H, d, J=2.8Hz), 8.04(1H, d, J=8.1Hz)
31	(CDCl ₃)	1.48(3H, t, J=7.0Hz), 2.35(6H, s), 2.90(2H, t, J=7.2Hz), 4.19(2H, q, J=7.0Hz), 4.53(2H, t, J=7.3Hz), 5.70(1H, s), 7.18(1H, d, J=16.30Hz), 7.22-7.31(2H, m), 7.43-7.54(4H, m), 8.01(1H, d, J=8.1Hz), 8.42(1H, d, J=16.3Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
32	(CDCl ₃)	2.32(6H, s), 2.87(2H, t, J=7.2Hz), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 4.48(2H, t, J=7.3Hz), 6.87(1H, d, J=8.8Hz), 6.82(1H, dd, J=2.6, 8.8Hz), 7.22(1H, d, J=2.2Hz), 7.32(1H, d, J=8.8Hz), 7.43(1H, d, J=16.6Hz), 7.48(1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.72(1H, d, J=16.8Hz), 8.16(1H, d, J=1.3Hz)
33	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.51(3H, s), 2.89(2H, t, J=7.3Hz), 3.83(3H, s), 3.89(3H, s), 4.50(2H, t, J=7.3Hz), 6.81(1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 6.88(1H, d, J=8.8Hz), 7.21(1H, d, J=2.9Hz), 7.23(1H, dd, J=2.9, 8.6Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, d, J=16.7Hz), 7.78(1H, d, J=16.8Hz), 8.01(1H, brs)
34	(CDCl ₃)	2.38(6H, s), 2.95(2H, t, J=6.8Hz), 3.84(3H, s), 3.91(3H, s), 4.57(2H, t, J=6.8Hz), 6.87(1H, d, J=8.6Hz), 6.90(1H, dd, J=2.0, 8.6Hz), 7.20(1H, d, J=2.0Hz), 7.40(1H, d, J=16.9Hz), 7.51(1H, d, J=9.3Hz), 7.88(1H, d, J=16.9Hz), 8.29(1H, dd, J=2.0, 9.2Hz), 8.99(1H, d, J=2.0Hz)
35	(CDCl ₃)	1.58(3H, t, J=7.0Hz), 2.34(6H, s), 2.90(2H, t, J=7.0Hz), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.51(2H, t, J=7.0Hz), 5.65(1H, s), 7.36(1H, d, J=9.0Hz), 7.41(1H, d, J=16.1Hz), 7.48(1H, d, J=16.6Hz), 7.43-7.52(3H, m), 7.82(1H, d, J=8.6Hz), 8.11(1H, d, J=1.3Hz)
36	(CDCl ₃)	1.56(3H, t, J=7.0Hz), 2.35(6H, s), 2.53(3H, s), 2.91(2H, t, J=7.1Hz), 4.21(2H, q, J=7.0Hz), 4.52(2H, t, J=7.1Hz), 5.65(1H, s), 7.27(1H, d, J=8.6Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
		7.44 (1H, d, J=18.5Hz), 7.45 (1H, d, J=1.5Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 7.52 (1H, d, J=18.5Hz), 7.76 (1H, brs), 7.82 (1H, d, J=8.2Hz)
37	(CDCl ₃)	1.57 (3H, t, J=7.0Hz), 2.33 (8H, s), 2.91 (2H, t, J=6.8Hz), 4.23 (2H, q, J=7.0Hz), 4.54 (2H, t, J=8.8Hz), 5.67 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=18.4Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=18.3Hz), 7.86 (1H, d, J=8.2Hz), 8.31 (1H, dd, J=2.0, 9.2Hz), 8.93 (1H, d, J=1.5Hz)
38	(CDCl ₃)	2.55 (4H, m), 2.93 (2H, t, J=6.8Hz), 3.70 (4H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.52 (2H, t, J=8.9Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 6.87 (1H, d, J=8.8Hz), 7.21 (1H, d, J=2.9Hz), 7.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.34 (1H, d, J=8.6Hz), 7.41 (1H, d, J=18.7Hz), 7.76 (1H, d, J=18.8Hz), 7.80 (1H, brs)
39	(CDCl ₃)	2.53 (4H, m), 2.93 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65 (4H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.54 (2H, t, J=6.6Hz), 6.87 (2H, brs), 7.20 (1H, d, J=1.9Hz), 7.40 (1H, d, J=18.7Hz), 7.48 (1H, d, J=8.2Hz), 7.87 (1H, d, J=18.8Hz), 8.29 (1H, dd, J=2.0, 9.2Hz), 8.99 (1H, d, J=2.0Hz)
40	(CDCl ₃)	2.82 (2H, t, J=4.1Hz), 3.19 (2H, t, J=5.8Hz), 3.82 (2H, t, J=4.3Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.51 (2H, t, J=5.9Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.8, 8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=18.7Hz), 7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=18.8Hz), 7.51 (1H, d, J=18.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.0Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
41	(CDCl ₃)	2.22 (8H, m), 2.45 (2H, t, J=6.2Hz), 2.78 (2H, t, J=6.2Hz), 3.23 (2H, t, J=2.3Hz), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.53 (2H, t, J=6.2Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz), 6.88 (1H, d, J=8.6Hz), 7.21 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=15.8Hz), 8.06 (1H, d, J=8.6Hz)
42	(CDCl ₃)	4.10 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=18.7Hz), 7.41 (2H, d, J=6.4Hz), 7.45 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=18.5Hz), 7.99 (1H, d, J=8.2Hz), 8.59 (2H, d, J=6.1Hz)
43	(CDCl ₃)	3.82 (3H, s), 6.88 (2H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.00 (1H, s), 7.10 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=18.6Hz), 7.32 (1H, d, J=18.5Hz), 7.42 (1H, s), 7.48 (2H, dd, J=2.1, 8.0Hz), 7.99 (1H, d, J=8.1Hz)
44	(CDCl ₃)	3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=5.0Hz), 4.46 (2H, t, J=4.8Hz), 6.78 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 6.82 (1H, d, J=7.9Hz), 7.25 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=18.9Hz), 7.43 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=18.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.0Hz)
45	(CDCl ₃)	1.55 (3H, t, J=7.4Hz), 2.33 (8H, s), 2.88 (2H, t, J=7.1Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 4.46 (2H, t, J=7.2Hz), 5.04 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.21 (1H, d, J=1.5Hz), 7.26 (1H, d, J=8.8Hz), 7.35 (1H, d, J=18.5Hz), 7.46 (1H, d, J=1.7Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz), 7.49 (1H, d, J=18.5Hz), 7.81 (1H, d, J=8.2Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
46	(DMSO-d ₆)	1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 3.98 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.0Hz), 5.83 (1H, s), 6.89 (1H, dd, J=1.6, 9.0Hz), 7.20 (1H, d, J=1.8Hz), 7.33 (1H, d, J=16.6Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0Hz), 7.65 (1H, d, J=2.5Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz)
47	(CDCl ₃)	4.06 (3H, s), 6.70 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=16.5Hz), 7.40 (1H, d, J=16.2Hz), 7.41 (2H, d, J=8.6Hz), 7.42 (2H, m), 7.99 (1H, d, J=8.3Hz)
48	(CDCl ₃)	2.33 (6H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.76 (2H, br), 4.48 (2H, t, J=7.5Hz), 6.69 (2M, d, J=8.1Hz), 7.23 (1H, d, J=16.3Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=16.3Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 7.99 (1H, d, J=8.1Hz)
49	(CDCl ₃)	2.33 (6H, s), 2.86 (2H, t, J=7.3Hz), 3.89 (2H, br), 4.50 (2H, t, J=7.3Hz), 6.73 (1H, d, J=7.8Hz), 6.82 (1H, dd, J=6.8, 7.8Hz), 7.12 (1H, dt, J=1.5, 7.8Hz), 7.22 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=16.3Hz), 7.43 (2H, s), 7.50 (1H, dd, J=2.2, 7.8Hz), 7.55 (1H, d, J=16.3Hz), 7.98 (1H, d, J=8.2Hz)
50	(CDCl ₃)	2.37 (6H, s), 2.94 (2H, t, J=7.0Hz), 4.53 (2H, t, J=7.0Hz), 6.75 (2H, d, J=8.6Hz), 7.16 (1H, d, J=16.5Hz), 7.39 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41 (2H, m), 7.96 (1H, d, J=8.2Hz)

化合物 番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
51	(DMSO-d ₆)	4.07 (3H, s), 6.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=16.4Hz), 7.38 (1H, d, J=16.6Hz), 7.46 (2H, d, J=8.7Hz), 7.99 (1H, d, J=8.2Hz)
52	(CDCl ₃)	2.38 (6H, s), 2.99 (2H, t, J=8.4Hz), 4.51 (2H, t, J=6.4Hz), 6.68 (1H, d, J=8.1Hz), 6.83 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.90 (1H, d, J=1.8Hz), 7.02 (1H, d, J=16.5Hz), 7.16 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=16.6Hz), 7.35 (2H, m), 7.87 (1H, d, J=8.1Hz)
53	(CDCl ₃)	2.34 (6H, s), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.79 (3H, s), 4.50 (2H, t, J=7.5Hz), 6.72 (2H, dd, J=2.3, 8.8Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20 (1H, m), 7.37 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=16.7Hz), 7.76 (1H, d, J=16.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.3Hz)
54	(CDCl ₃)	2.18 (2H, s), 2.24 (6H, s), 2.34 (2H, t, J=6.7Hz), 3.73 (3H, s), 4.41 (2H, t, J=7.0Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.6Hz), 7.12 (1H, d, J=8.7Hz), 7.15 (1H, m), 7.38 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=16.8Hz), 7.77 (1H, d, J=16.7Hz), 8.01 (1H, d, J=8.2Hz)
55	(CDCl ₃)	2.58 (4H, s), 2.93 (2H, t, J=7.1Hz), 3.68 (4H, m), 3.79 (3H, s), 4.51 (2H, t, J=7.3Hz), 6.70 (1H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 6.80 (1H, d, J=8.8Hz), 7.13 (1H, d, J=2.9Hz), 7.20 (1H, m), 7.38 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=17.0Hz), 7.78 (1H, d, J=16.6Hz), 8.03 (1H, d, J=8.3Hz)

化合物番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
56	(CDCl ₃)	1.78(4H, m), 2.52(4H, m), 3.08(2H, t, J=7.3 Hz), 3.74(3H, s), 4.54(2H, t, J=7.2Hz), 6.65(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.75(1H, d, J=8.8Hz), 7.12(1H, d, J=2.7Hz), 7.15(1H, m), 7.35(2H, m), 7.42(1H, d, J=16.7Hz), 7.79(1H, d, J=16.7Hz), 7.99(1H, d, J=8.2Hz)
57	(CDCl ₃)	2.35(6H, s), 2.43(6H, s), 2.85(2H, t, J=5.5 Hz), 2.90(2H, t, J=7.1Hz), 4.16(2H, t, J=5.5 Hz), 4.52(2H, t, J=7.1Hz), 6.94(2H, d, J=8.6 Hz), 7.22(1H, m), 7.39(1H, d, J=16.5Hz), 7.42(2H, m), 7.44(1H, d, J=16.5Hz), 7.51(2H, d, J=8.6Hz), 8.00(1H, d, J=8.1Hz)
58	(CDCl ₃)	2.00(2H, m), 2.30(6H, s), 2.33(6H, s), 2.52(2H, t, J=8.9Hz), 2.65(2H, t, J=7.1Hz), 4.05(2H, t, J=6.4Hz), 4.49(2H, t, J=7.1Hz), 6.92(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(1H, m), 7.29(1H, d, J=16.7Hz), 7.42(2H, m), 7.44(1H, d, J=16.8Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 8.00(1H, d, J=8.1Hz)
59	(CDCl ₃)	2.34(6H, s), 2.72(2H, t, J=5.9Hz), 4.07(3H, s), 4.10(2H, t, J=5.9Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.21(1H, m), 7.27(1H, d, J=16.7Hz), 7.41(2H, m), 7.44(1H, d, J=16.7Hz), 7.51(2H, d, J=8.8Hz), 8.00(1H, d, J=8.2Hz)
60	(DMSO-d ₆)	2.79(6H, s), 3.85(2H, t, J=6.6Hz), 4.80(2H, t, J=6.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.3Hz), 7.49(1H, dd, J=7.1, 7.5Hz), 7.62(1H, d, J=16.7Hz), 7.72(1H, d, J=16.8Hz), 7.83(1H, m), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.27(1H, d, J=8.1Hz)

化合物番号	(測定溶媒)	MMR δ (ppm)
61	(CDCl ₃ ,-CO,OD)	1.55(3H, t, J=6.9Hz), 2.24(3H, s), 2.33(6H, s), 2.67(2H, t, J=7.1Hz), 4.20(2H, d, J=6.9 Hz), 4.47(2H, t, J=7.1Hz), 5.64(1H, s), 7.37(1H, s), 7.38(1H, d, J=16.7Hz), 7.39(1H, d, J=8.9Hz), 7.46(1H, d, J=16.7Hz), 7.47(1H, dd, J=1.5, 8.2Hz), 7.53(1H, dd, J=1.8, 8.9 Hz), 7.79(1H, d, J=8.2Hz), 8.25(1H, d, J=1.7 Hz)
62	(CDCl ₃ ,-DMSO-d ₆)	6.88(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, ddd, J=1.0, 5.9, 8.1Hz), 7.29(1H, d, J=16.7Hz), 7.38(1H, ddd, J=1.1, 5.9, 8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, d, J=16.7Hz), 7.51(1H, d, J=8.4Hz), 8.01(1H, d, J=8.1Hz)
63	(CDCl ₃)	2.38(6H, s), 2.79(2H, t, J=5.9Hz), 4.13(2H, t, J=5.9Hz), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(1H, ddd, J=1.2, 6.8, 8.1Hz), 7.33(1H, d, J=16.6 Hz), 7.46(1H, ddd, J=1.2, 6.7, 8.8Hz), 7.48(1H, d, J=8.6Hz), 7.49(1H, d, J=16.4Hz), 7.52(2H, d, J=8.8Hz), 8.03(1H, d, J=8.1Hz)
64	(CDCl ₃)	2.35(6H, s), 2.90(2H, t, J=6.8Hz), 4.49(2H, t, J=6.9Hz), 6.58(1H, dd, J=2.6, 8.1Hz), 6.83(1H, d, J=8.1Hz), 6.94(1H, d, J=2.6Hz), 7.14(1H, m), 7.35(1H, d, J=17.0Hz), 7.37(2H, m), 7.64(1H, d, J=16.8Hz), 7.93(1H, d, J=8.1 Hz)

発明の効果

本発明によれば、化合物(1)およびその薬理上許容される塩は優れた抗細胞活性を有し、抗腫瘍剤として期待される。

特許出願人(102) 協和胎肝工業株式会社

代表者 加藤伸夫

